



PCT/FR 03 / 0 1 23 2

10/511886

BREVET D'INVENTION

REC'D 14 JUL 2003

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

PCT

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 21 MARS 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

Best Available Copy



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

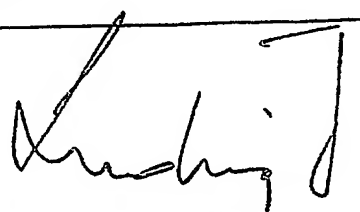


REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

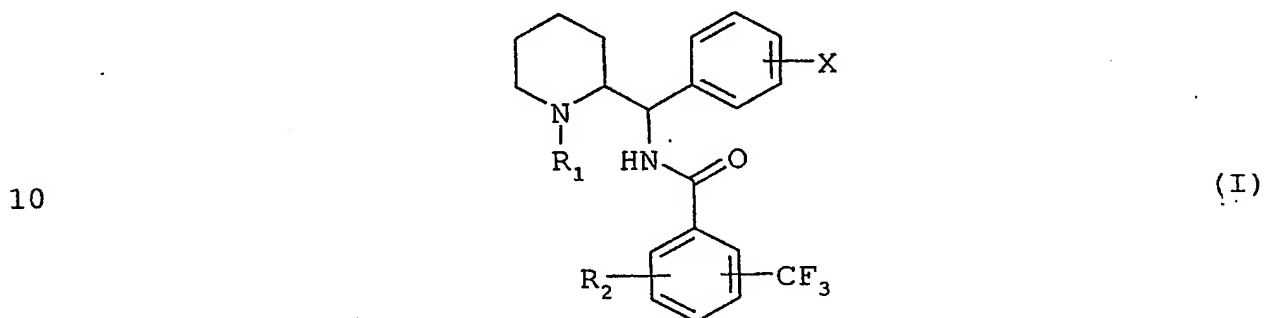
DB 540 W / 260899

10 AVRIL 2002 REMISE DE LA REQUÊTE DATE LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 0204916 19 AVR. 2002		2 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LUDWIG Jacques SANOFI-SYNTHELABO Département Brevets 174 avenue de France 7013 Paris France	
Vos références pour ce dossier (facultatif) SSL0064/JL			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date ____/____/____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date ____/____/____	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/> N° _____ Date ____/____/____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) DERIVES DE N-[PHENYL(PIPERIDIN-2-YL)METHYL)BENZAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		SANOFI-SYNTHELABO	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme	
N° SIREN		
Code APE-NAF		
Adresse	Rue	174, avenue de France	
	Code postal et ville	75013	Paris
Pays		France	
Nationalité		française	
N° de téléphone (facultatif)		0141241256	
N° de télécopie (facultatif)		0141241266	
Adresse électronique (facultatif)			

REMISE 13 AVRIL 2002 DATE 75 INPI PARIS LIEU 0204916		RÉSERVÉ À L'INPI	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		DB 540 W / 260899	
Vos références pour ce dossier : (facultatif)		SSL0064/JL	
6 MANDATAIRE			
Nom			
Prénom			
Cabinet ou Société			
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) LUDWIG Jacques P.G.9395		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI  L. GUICHET	

Dérivés de *N*-[phényl(pipéridin-2-yl)méthyl]benzamide, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule générale
5 (I)



dans laquelle

- 15 R_1 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_7) alkyle linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, soit un groupe (C_4-C_7) cycloalkyle, soit un groupe (C_3-C_7) cycloalkyl- (C_1-C_3) alkyle, soit un groupe phényl (C_1-C_3) alkyle
- 20 éventuellement substitué par un ou deux groupes méthoxy, soit un groupe (C_2-C_4) alcényle, soit un groupe (C_2-C_4) alcynyle,
- X représente un atome d'hydrogène ou un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les
- 25 groupes trifluorométhyle, (C_1-C_4) alkyle linéaire ou ramifié et (C_1-C_4) alcoxy,
- R_2 représente soit un atome d'hydrogène, soit un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes trifluorométhyle, (C_1-C_4) alkyles,
- 30 (C_1-C_4) alcoxy, amino de formule générale NR_3R_4 dans laquelle R_3 et R_4 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle, ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle pyrrolidine, pipéridine ou morpholine, soit un groupe
- 35 phényle éventuellement substitué par un atome ou un groupe tels que définis pour le symbole X ci-dessus.

Les composés de formule générale (I) peuvent exister sous forme du racémate thréo (1*R*,2*R* ; 1*S*,2*S*) ou sous forme

d'énantiomères (1*R*,2*R*) ou (1*S*,2*S*) ; ils peuvent exister à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides.

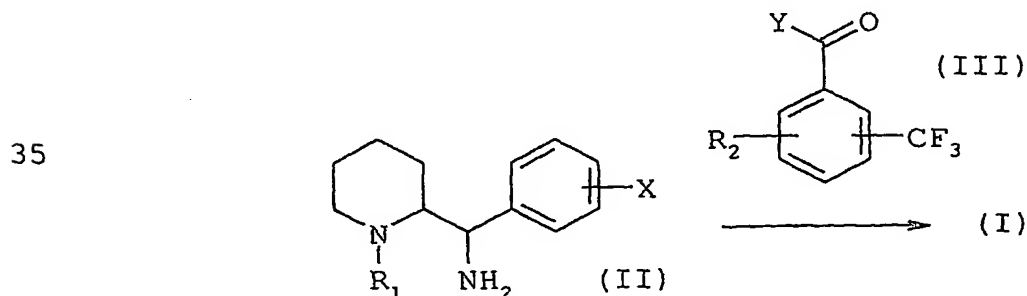
Des composés de structure analogue à celle des composés de l'invention sont décrits dans le brevet US-5254569 comme analgésiques, diurétiques, anticonvulsivants, anesthésiques, sédatifs, cérébroprotecteurs, par un, mécanisme d'action sur les récepteurs opiacés. D'autres composés de structure analogue sont décrits dans la demande de brevet EP-0499995 comme antagonistes 5-HT₃ utiles dans le traitement des désordres psychotiques, des maladies neurologiques, des symptômes gastriques, des nausées et des vomissements.

Les composés de l'invention présentent une activité particulière comme inhibiteurs spécifiques des transporteurs de la glycine glyt1 et/ou glyt2.

Les composés préférés comme inhibiteurs du transporteur glyt1 sont de configuration (1*S*,2*S*) avec R₂ représentant un ou plusieurs atomes d'halogènes ou groupes trifluorométhyle, alors que les composés préférés comme inhibiteurs du transporteur glyt2 sont de configuration (1*R*,2*R*) avec R₂ représentant un atome d'halogène et un groupe amino de formule générale NR₃R₄.

Les composés de formule générale (I) dans laquelle R₁ est différent d'un atome d'hydrogène peuvent être préparés par un procédé illustré par le schéma 1 qui suit.

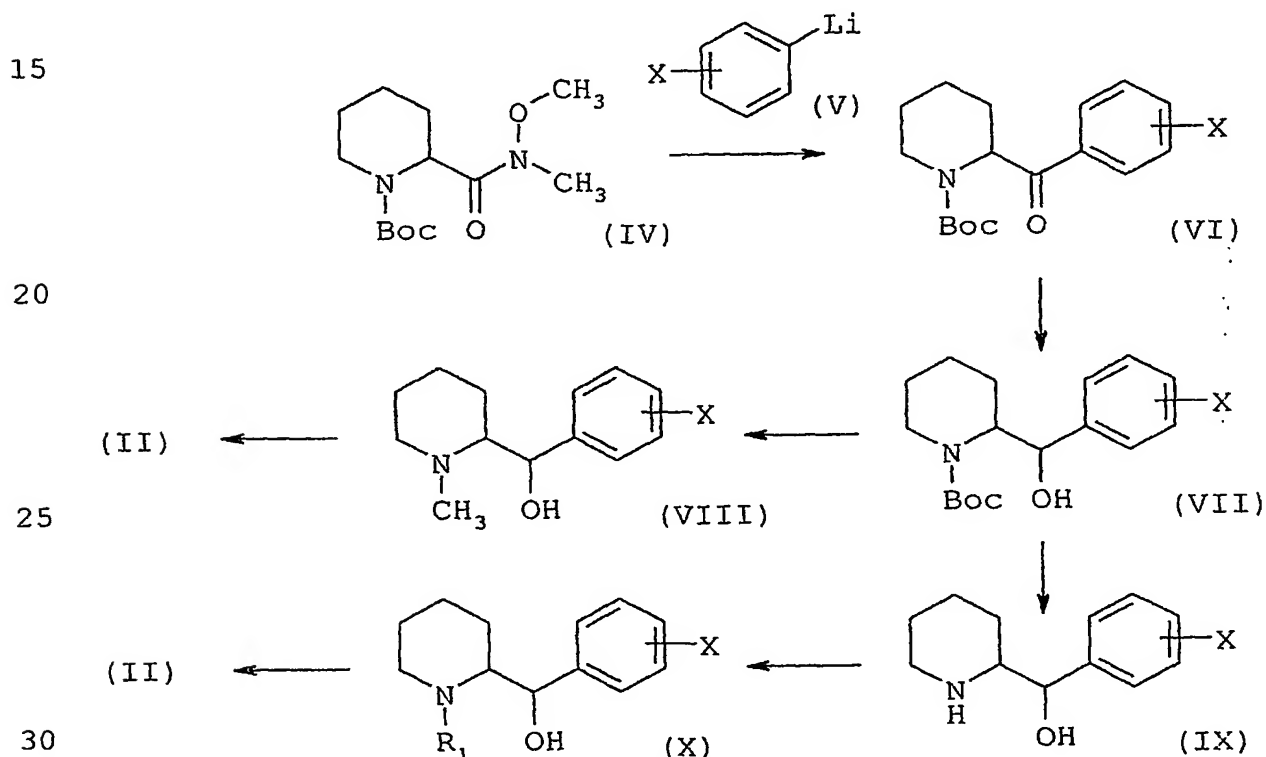
Schéma 1



On effectue un couplage d'une diamine de formule générale (II), dans laquelle R_1 et X sont tels que définis ci-dessus (avec R_1 différent d'un atome d'hydrogène) avec un acide activé ou un chlorure d'acide de formule générale (III) dans laquelle Y représente un groupe nucléofuge, tel qu'un atome d'halogène et R_2 est tel que défini ci-dessus, en utilisant les méthodes connues de l'homme du métier.

La diamine de formule générale (II) peut être préparée par un procédé illustré par le schéma 2 qui suit.

Schéma 2



On fait réagir l'amide de Weinreb de formule (IV) avec le dérivé de phényllithium de formule générale (V), dans laquelle X est tel que défini ci-dessus, dans un solvant étheré tel que l'éther diéthylique, entre -30°C et la température ambiante ; on obtient une cétone de formule générale (VI) que l'on réduit en alcool de configuration thréo de formule générale (VII) par un agent réducteur tel que le K-Selectride® ou le L-Selectride® (tri-sec-butylborohydrure de potassium ou de lithium), dans un

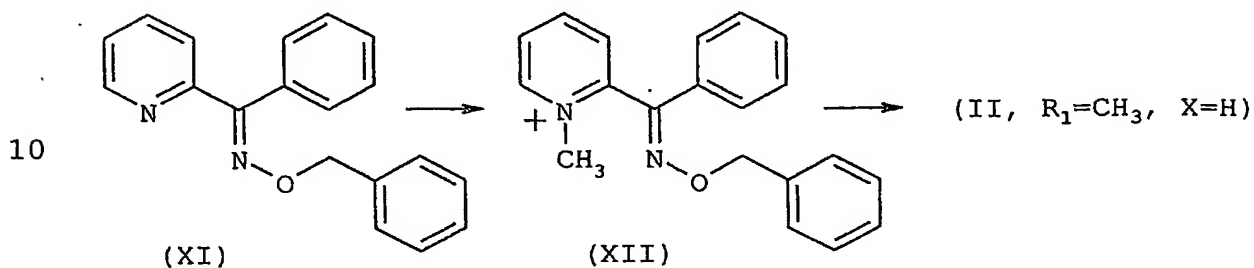
- solvant étheré tel que le tétrahydrofurane, entre -78°C et la température ambiante. Le carbamate de formule générale (VII) peut ensuite être réduit en *N*-méthylaminoalcool thréo de formule générale (VIII) par action d'un hydrure mixte
- 5 tel que l'hydrure double d'aluminium et de lithium, dans un solvant étheré tel que le tétrahydrofurane, entre la température ambiante et la température de reflux. On transforme ensuite l'alcool thréo de formule générale (VIII) en intermédiaire thréo de formule générale (II) où
- 10 R_1 représente un groupe méthyle en deux étapes : on transforme d'abord la fonction alcool en groupe nucléofuge, par exemple un groupe méthanesulfonate par action du chlorure de méthylsulfonyle, dans un solvant chloré tel que le dichlorométhane, et en présence d'une base telle que la
- 15 triéthylamine, entre 0°C et la température ambiante, puis on fait réagir le groupe nucléofuge avec de l'ammoniac liquéfié à -50°C , dans un alcool tel que l'éthanol, dans un milieu clos tel qu'un autoclave, entre -50°C et la température ambiante.
- 20 On peut également déprotéger le carbamate de formule générale (VII) au moyen d'une base forte telle que la potasse aqueuse, dans un alcool tel que le méthanol pour obtenir l'aminoalcool thréo de formule générale (IX), procéder ensuite à une *N*-alkylation au moyen d'un dérivé
- 25 halogéné de formule R_1Z , dans laquelle R_1 est tel que défini ci-dessus, mais différent d'un atome d'hydrogène, et Z représente un atome d'halogène, en présence d'une base telle que le carbonate de potassium, dans un solvant polaire tel que le *N,N*-diméthylformamide, entre la
- 30 température ambiante et 100°C . On traite ensuite l'alcool de formule générale (X) ainsi obtenu comme décrit à propos de l'alcool de formule générale (VIII).

- Une autre variante de procédé, illustrée par le schéma 3
- 35 qui suit, peut être utilisée dans le cas où R_1 représente un groupe méthyle et X représente un atome d'hydrogène. On quaternarise la pyridineoxime de formule (XI), par exemple par action du trifluorométhanesulfonate de méthyle, dans un solvant étheré tel que l'éther diéthylique à

température ambiante. On soumet ensuite le sel de pyridinium ainsi obtenu, de formule (XII) à une hydrogénation sous atmosphère d'hydrogène, en présence d'un

5

Schéma 3



15 catalyseur tel que l'oxyde de platine, dans un mélange d'alcool et d'acide aqueux tel que l'éthanol et l'acide chlorhydrique 1N. On obtient la diamine de formule générale (II) où R_1 représente un groupe méthyle et X représente un atome d'hydrogène sous forme d'un mélange des deux diastéréoisomères thréo/érythro 9/1. On peut la salifier, par exemple avec de l'acide oxalique, puis purifier par

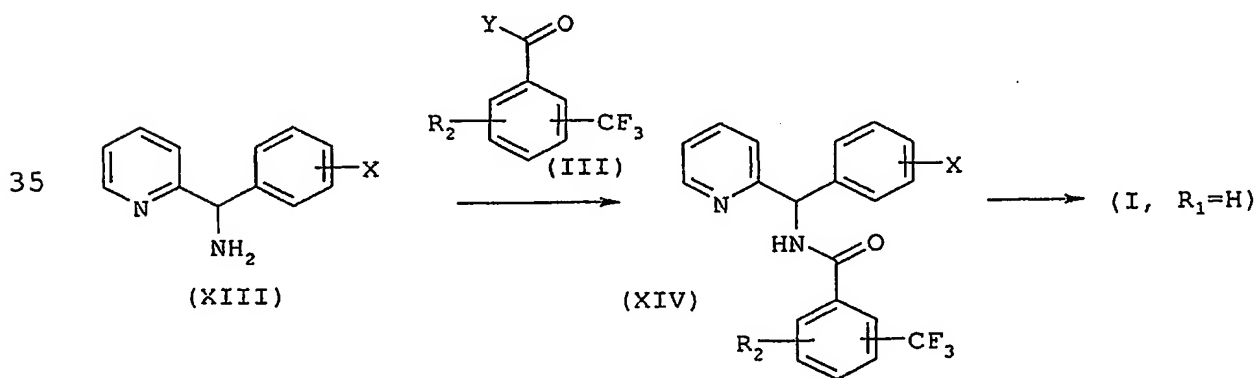
20 recrystallisation de l'oxalate formé dans un mélange d'alcool et d'un solvant étheré tel que le méthanol et l'éther diéthylique, pour obtenir le diastéréoisomère thréo (1R,2R ; 1S,2S) pur.

25

Les composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène peuvent être préparés par un procédé illustré par le schéma 4 qui suit.

30

Schéma 4



A partir de l'amine de formule générale (XIII), dans laquelle X est tel que défini ci-dessus, on effectue un couplage avec un acide activé ou un chlorure d'acide, tel que décrit ci-dessus, de formule générale (III), selon des méthodes connues de l'homme du métier, pour obtenir le composé de formule générale (XIV). Finalement on effectue une hydrogénation de ce dernier, par exemple par l'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le platine à 5% sur charbon, dans un solvant acide tel que l'acide acétique glacial, pour finalement obtenir un composé de formule générale (I) dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène.

Une variante du procédé consiste à utiliser un composé de formule générale (I) dans laquelle R₁ représente un groupe phénylméthyle éventuellement substitué, et à déprotéger l'azote du cycle pipéridine, par exemple par un agent oxydant ou par un acide de Lewis tel que le tribromure de bore, ou par hydrogénolyse, pour obtenir un composé de formule générale (I) dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène.

Enfin, pour obtenir des composés chiraux, correspondant aux énantiomères (1R,2R) ou (1S,2S) du diastéréoisomère thréo, on peut, soit séparer les produits finaux de formule générale (I) par chromatographie liquide à haute performance (CLHP) sur colonne chirale, soit effectuer le dédoublement de l'amine racémique de formule générale (II) par utilisation d'un acide chiral, tel que l'acide tartrique, l'acide camphorsulfonique, l'acide dibenzoyl-tartrique, la N-acétylleucine, par la recristallisation fractionnée et préférentielle d'un sel diastéréoisomérique dans un solvant de type alcool, soit réaliser une synthèse énantiosélective selon le schéma 2, en utilisant un amide de Weinreb chiral de formule générale (IV).

L'amide de Weinreb de formule (IV) racémique ou chiral peut être préparé selon une méthode analogue à celle décrite dans *Eur. J. Med. Chem.*, 35, (2000), 979-988 et *J. Med. Chem.*, 41, (1998), 591-601. Le composé phényllithié de formule générale (V) où X représente un atome d'hydrogène

est disponible dans le commerce. Ses dérivés substitués peuvent être préparés selon une méthode analogue à celle décrite dans *Tetra. Lett.*, **57**, 33, (1996), 5905-5908. La pyridineoxime de formule générale (XI) peut être préparée selon une méthode analogue à celle décrite dans la demande de brevet EP-0366006. Enfin, l'amine de formule générale (XIII) peut être préparée selon une méthode analogue à celle décrite dans *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 12, (1984), 4893-4906 et *Synthesis*, (1976), 593-595.

10

Les acides et chlorures d'acides de formule générale (III) sont disponibles dans le commerce, sauf dans le cas de l'acide 4-amino-3-chloro-5-trifluorométhylbenzoïque. On peut préparer ce dernier par chloration de l'acide 4-amino-5-trifluorométhylbenzoïque avec le chlorure de sulfuryle dans un solvant chloré tel que le chloroforme, selon une méthode analogue à celle décrite dans *Arzneim. Forsch.*, **34**, 11a, (1984), 1668-1679.

20 Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N. et la CLHP sur colonne chirale confirment les structures et les puretés, énantiométriques des composés obtenus.

25 Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau donné plus loin.

Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du mot, et le tiret "_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (Composé N°33).

Chlorhydrate de thréo-2-chloro-N-[(1-éthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.

1.1. 2-benzoylpipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyl-éthyle.

Dans un ballon de 250 ml, sous atmosphère d'argon, on

introduit 8,0 g (29,4 mmol) de 2-(*N*-méthoxy-*N*-méthylcarbamoyl)pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 100 ml d'éther diéthylique anhydre, on refroidit le milieu à -25°C, on ajoute, goutte à goutte, 16 ml (29,4 mmol) d'une solution 1,8M de phényllithium dans un mélange 70/30 de cyclohexane et d'éther diéthylique et on maintient l'agitation pendant 2 h.

Après hydrolyse avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium on sépare la phase aqueuse, on l'extraît avec de l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on la filtre et on concentre le filtrat sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane.

On obtient 2 g de solide blanc.

1.2. thréo-[hydroxy(phényl)méthyl]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle.

Dans un ballon de 250 ml, sous atmosphère d'argon, on introduit 2,0 g (6,9 mmol) de 2-benzoylpipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 30 ml d'éther diéthylique anhydre, on refroidit la solution à -78°C, on ajoute, goutte à goutte, 20,7 ml (20,7 mmol) d'une solution 1M de tri-sec-butylborohydrure de lithium dans l'éther diéthylique et on maintient l'agitation pendant 3 h.

On hydrolyse le mélange avec 16 ml d'eau et 16 ml d'une solution aqueuse à 35% de peroxyde d'hydrogène, et on laisse le mélange revenir à température ambiante en l'agitant pendant 2 h.

On le dilue avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle, on sépare la phase aqueuse, et on l'extraît avec de l'acétate d'éthyle. Après lavage des phases organiques réunies, séchage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant sous pression réduite, on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane.

On obtient 2,0 g de produit huileux.

1.3. thréo-phényl(pipéridin-2-yl)méthanol.

Dans un ballon de 250 ml on place une solution de 2,0 g (6,9 mmoles) de thréo-[hydroxy(phényl)méthyl]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 40 ml de méthanol, on ajoute une solution aqueuse de potasse préparée à partir de 2 g de potasse en pastilles et 20 ml d'eau, et on chauffe le mélange au reflux pendant 2 h. On refroidit le mélange, on évapore le solvant sous pression réduite, on ajoute de l'eau et on extrait le mélange plusieurs fois avec du dichlorométhane. après lavage des phases organiques réunies, séchage sur sulfate de magnésium, filtration et évaporation du solvant sous pression réduite on obtient 1 g de solide blanc. Point de fusion : 172-174°C.

15

1.4. thréo-(1-éthylpipéridin-2-yl)phénylméthanol.

Dans un ballon de 100 ml on place une solution de 1 g (5,2 mmoles) de thréo-phényl(pipéridin-2-yl)méthanol dans 30 ml de N,N-diméthylformamide anhydre, on ajoute 0,39 ml (5,2 mmoles) de bromoéthane et 0,8 g (5,8 mmoles) de carbonate de potassium, et on chauffe le mélange à 80°C pendant 2 h. On le refroidit à température ambiante, on l'hydrolyse par addition d'eau et on l'extrait plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle. Après lavage des phases organiques réunies avec de l'eau puis une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchage sur sulfate de magnésium, filtration et évaporation du solvant sous pression réduite, on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On obtient 0,8 g de composé huileux.

1.5. thréo-(1-éthylpipéridin-2-yl)phénylméthanamine.
Dans un ballon de 100 ml, sous atmosphère d'argon, on introduit 0,8 g (3,65 mmoles) de thréo-(1-éthylpipéridin-2-yl)phénylméthanol et 0,48 ml (3,65 mmoles) de triéthylamine dans 20 ml de dichlorométhane anhydre, on refroidit le mélange à 0°C, on ajoute 0,28 ml (3,63 mmoles) de chlorure de méthanesulfonyle et on laisse le mélange revenir lentement à température ambiante pendant 2 h et on le

concentre sous pression réduite.

Dans un autoclave muni d'une agitation magnétique et refroidi à -50°C on introduit de l'ammoniac liquéfié et on ajoute le méthanesulfonate préalablement préparé en

5 solution dans 10 ml d'éthanol absolu, on ferme l'autoclave et on maintient l'agitation pendant 48 h.

On transvase le mélange dans un ballon, on le concentre sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec

10 un mélange de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 0,3 g de composé huileux qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

1.6. Chlorhydrate de thréo-2-chloro-N-[(1-éthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.

15

Dans un ballon de 50 ml 0,3 g (1,37 mmole) d'acide 2-chloro-3-trifluorométhylbenzoïque, 0,26 g (1,37 mmole) de chlorhydrate de 1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-éthylcarbodiimide, 0,19 g (1,37 mmole) de 1-hydroxybenzotriazole en

20 solution dans 10 ml de dichlorométhane et on agite le mélange à température ambiante pendant 30 min.

On ajoute 0,3 g (1,37 mmole) de thréo-(1-éthylpipéridin-2-yl)phénylméthanamine en solution dans quelques ml de dichlorométhane et on poursuit l'agitation pendant 5 h.

25 On hydrolyse le mélange avec de l'eau, on l'extrait plusieurs fois avec du dichlorométhane. Après lavage des phases organiques avec de l'eau puis avec une solution aqueuse de soude 1N, séchage sur sulfate de magnésium, filtration et évaporation du solvant sous pression réduite,

30 on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 0,25 g de produit huileux.

On dissout ce dernier dans quelques ml de propan-2-ol, on

35 ajoute 5,9 ml d'une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol, et on concentre le mélange sous pression réduite afin de réduire le volume du solvant.

Après trituration on isole finalement 0,15 g de chlorhydrate sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 230-232°C.

Exemple 2 (Composé N°18).

Chlorhydrate de 2-chloro-N-[(1S)-[(2S)-1-méthylpipéridin-
5 2-yl]phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.

2.1. (2S)-2-benzoylpipéridine-1-carboxylate de
1,1-diméthyléthyle.

Dans un ballon de 500 ml, sous atmosphère d'azote, on
10 introduit 11,8 g (43,3 mmoles) de (2S)-2-(N-méthoxy-
N-méthylcarbamoyl)pipéridine-1-carboxylate de
1,1-diméthyléthyle dans 100 ml d'éther diéthylique anhydre,
on refroidit le milieu à -23°C, on ajoute, goutte à goutte,
21,6 ml (43,2 mmoles) d'une solution 1,8M de phényllithium
15 dans un mélange 70/30 de cyclohexane et d'éther diéthylique
et on agite le mélange à température ambiante pendant 3 h...
Après hydrolyse avec une solution aqueuse saturée de
chlorure de sodium on sépare la phase aqueuse et on
l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche la phase
20 organique sur sulfate de sodium, on la filtre, on la
concentre sous pression réduite et on purifie le résidu par
chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec
un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane.
On obtient 4,55 g de produit solide.
25 Point de fusion : 123-125°C.
[α]_D²⁵ = -25,4° (c=2,22 ; CH₂Cl₂) ee=97,2%.

2.2. (1S)-2-[(2S)-hydroxy(phényl)méthyl]pipéridine-
1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle.

30 Dans un ballon de 500 ml, sous atmosphère d'azote, on
introduit 4,68 g (16,2 mmoles) de (2S)-2-benzoylpipéridine-
1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 170 ml de
tétrahydrofurane anhydre, on refroidit la solution à -78°C,
on ajoute, goutte à goutte, 48,5 ml (48,5 mmoles) d'une
35 solution 1M de L-Selectride® (tri-sec-butylborohydrure de
lithium) dans le tétrahydrofurane, et on agite le mélange à
température ambiante pendant 5 h.
On l'hydrolyse à froid lentement avec 34 ml d'eau et 34 ml
d'une solution aqueuse à 35% de peroxyde d'hydrogène, et on

laisse le mélange revenir à température ambiante en l'agitant pendant 2 h.

- On le dilue avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle, on sépare la phase aqueuse, on l'extraie avec de l'acétate d'éthyle. Après lavage des phases organiques réunies, séchage, séchage sur sulfate de sodium, filtration et évaporation on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane.
- 10 On obtient 4,49 g d'une huile jaune pâle.
 $[\alpha]_D^{25} = +63,75^\circ$ ($c=0,8$; CH_2Cl_2) $ee=97,8\%$.

2.3. (1S)-[(2S)-(1-méthylpipéridin-2-yl)]phénylméthanol.

- Dans un bicol de 200 ml, sous atmosphère d'azote, on introduit 2,96 g (78,1 mmol) d'hydruure double d'aluminium et de lithium dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre, on chauffe le mélange au reflux, on ajoute 4,49 g (15,4 mmol) d'une solution de (1S)-2-[(2S)-hydroxy(phényl)-méthyl]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 35 ml de tétrahydrofurane et on maintient le mélange au reflux pendant 3,5 h.

- On le refroidit, on l'hydrolyse lentement avec une solution 0,1M de tartrate double de potassium et de sodium et on laisse le mélange sous agitation pendant une nuit.
- 25 On le filtre et on rince le précipité avec du tétrahydrofurane, puis on concentre le filtrat sous pression réduite.
- On obtient 2,95 g d'un produit huileux incolore.

30 2.4. (1S)-[(2S)-(1-méthylpipéridin-2-yl)]phénylméthanamine.

- Dans un ballon de 250 ml, sous atmosphère d'azote, on introduit 2,95 g (14,4 mmol) de (1S)-[(2S)-(1-méthylpipéridin-2-yl)]phénylméthanol et 2 ml (14,4 mmol) de triéthylamine dans 70 ml de dichlorométhane anhydre, on refroidit le milieu à 0°C , on ajoute 1,1 ml (14,4 mmol) de chlorure de méthane sulfonyl, on laisse le mélange revenir lentement à température ambiante pendant 2 h et on le concentre sous pression réduite.

Dans un autoclave muni d'une agitation magnétique et refroidi à -50°C on introduit de l'ammoniac liquéfié, on ajoute une solution du méthanesulfonate brut précédemment préparé en solution dans 30 ml d'éthanol absolu, on ferme l'autoclave et on maintient l'agitation pendant 48 h. On transvase le mélange dans un ballon et on isole l'amine sous forme de produit huileux qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

10 2.5. Chlorhydrate de 2-chloro-N-[(1S)-[(2S)-1-méthylpipéridin-2-yl]phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.

En utilisant le mode opératoire décrit au point 1.6, à partir de 1 g (4,9 mmoles) d'acide 2-chloro-3-trifluorométhylbenzoïque, 0,9 g (4,9 mmoles) de chlorhydrate de 15 1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-éthylcarbodiimide, 0,66 g (4,6 mmoles) de 1-hydroxybenzotriazole et 1 g (4,9 mmoles) de (1S)-[(2S)-(1-méthylpipéridin-2-yl)]phénylméthanamine, on obtient, après purification par chromatographie sur 20 colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol, 0,45 g de produit sous forme de base.

On dissout ce dernier dans quelques ml de propan-2-ol, on ajoute 10,9 ml d'une solution 1N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol et on concentre le mélange sous pression 25 réduite pour diminuer le volume de solvant.

Après trituration on isole finalement 0,37 g de chlorhydrate sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion : $230-232^{\circ}\text{C}$.

30 $[\alpha]_D^{25} = +70,3^{\circ}$ ($c=0,825$; CH_3OH) $ee > 99\%$.

Exemple 3 (Composé N°24).

Chlorhydrate de thréo-4-amino-3-chloro-N-[(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]-5-trifluorométhylbenzamide 1:1.

35

3.1. Trifluorométhanesulfonate de 2-(benzyloxyiminophénylméthyl)-1-méthylpyridinium.

A une suspension de 35 g (120 mmoles) de phényl(pyridin-2-yl)méthanone O-benzyloxime dans 200 ml d'éther

diéthylique on ajoute, goutte à goutte et à 0°C, 17,4 ml (120 mmoles) de trifluorométhane sulfonate de méthyle et on agite le mélange à température ambiante pendant 3 h.

On recueille le précipité formé par filtration et on le

5 sèche sous pression réduite.

On obtient 49 g de produit qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

10 3.2. Ethanedioate de thréo-(1-méthylpipéridin-2-yl)-phénylméthanamine 2:1.

Dans une fiole de Parr on place 14,8 g (31,89 mmoles) de trifluorométhane sulfonate de 2-(benzyloxyiminophényl-méthyl)-1-méthylpyridinium et 0,74 g d'oxyde de platine dans 50 ml d'éthanol et 50 ml d'acide chlorhydrique 1N et

15 on effectue une hydrogénation pendant 5 h.

On évapore l'éthanol sous pression réduite, on extrait le résidu avec du dichlorométhane, on sépare la phase aqueuse, on y ajoute une solution d'ammoniaque et on l'extrait avec du dichlorométhane. Après lavage des phases organiques

20 réunies, séchage sur sulfate de sodium, filtration et évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient 6,7 g de produit huileux comprenant 10% de diastéréoisomère érythro.

On prépare l'éthanedioate en dissolvant ces 6,7 g de base

25 dans le méthanol, par action de deux équivalents d'acide éthanedioïque dissous dans le minimum de méthanol.

On purifie le sel obtenu par recristallisation dans un mélange de méthanol et d'éther diéthylique.

On isole finalement 4,7 g d'éthanedioate du

30 diastéréoisomère thréo pur.

Point de fusion : 156-159°C.

3.3. Acide 4-amino-3-chloro-5-trifluorométhylbenzoïque.

Dans un ballon de 500 ml on place 7,8 g (40 mmoles) d'acide

35 4-amino-5-trifluorométhylbenzoïque dans 80 ml de chloroforme en présence de 9,97 ml (50 mmoles) de chlorure de sulfuryle et on agite le mélange au reflux pendant une nuit.

On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le

résidu avec de l'eau et de l'ammoniaque et on extrait le mélange avec du dichlorométhane. On acidifie la phase aqueuse, on recueille le précipité formé par filtration et on le sèche sous pression réduite.

5 On obtient 9 g de produit.

Point de fusion : 229-235°C.

3.4. Chlorhydrate de thréo-4-amino-3-chloro-N-
[(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]-5-trifluoro-
10 méthylbenzamide 1:1.

Dans un ballon de 100 ml on place 0,52 g (2,15 mmole) d'acide 4-amino-3-chloro-5-trifluorométhylbenzoïque, 0,37 g (1,96 mmole) de chlorhydrate de 1-[3-(diméthylamino)pro-

15 1-hydroxybenzotriazole dans 5 ml de 1,2-dichloroéthane et on agite le mélange à température ambiante pendant 10 min. On ajoute 0,4 g (1,96 mmole) de thréo-(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthanamine en solution dans 5 ml de 1,2-dichloroéthane et on laisse le mélange sous agitation pendant 12 h.

20 On l'hydrolyse avec de l'eau, on ajoute de la potasse en pastilles jusqu'à obtenir un pH basique, et on extrait le mélange avec du dichlorométhane. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre, 25 on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.

On isole 0,4 g de composé sous forme de base.

30 On le dissout dans quelques ml de propan-2-ol, on ajoute 9,4 ml d'une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol et on évapore le solvant sous pression réduite. On collecte le résidu et on le sèche sous vide.

On obtient 0,285 g de produit solide.

35 Point de fusion : 270-272°C.

Exemple 4 (Composé N°25).

Chlorhydrate de 4-amino-3-chloro-N-[(1R)-[(2R)-1-méthylpipéridin-2-yl]phénylméthyl]-5-trifluorométhyl-

benzamide 1:1.

- 4.1. (1R)-[(2R)-(1-méthylpipéridin-2-yl]phénylméthanamine.
 Dans un ballon de 4 l on introduit 80 g (390 mmoles) de
 5 thréo-(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthanamine en solution
 dans 300 ml de méthanol et 68 g (390 mmoles) de
 N-acétyl-D-leucine en solution dans 450 ml de méthanol. On
 concentre la solution sous pression réduite et on
 recristallise le résidu dans 1100 ml de propan-2-ol. On
 10 obtient 72 g de sels de (1R)-[(2R)-(1-méthylpipéridin-
 2-yl]phénylméthanamine.
 On réitère trois fois la recristallisation et on obtient
 finalement 15 g de sel de (1R)-[(2R)-(1-méthylpipéridin-
 2-yl]phénylméthanamine.
 15 Point de fusion : 171,5°C.
 $[\alpha]_D^{25} = -11^\circ$ (c=1 ; CH₃OH) ee>99%.

- 4.2. Chlorhydrate de 4-amino-3-chloro-N-[(1R)-[(2R)-
 1-méthylpipéridin-2-yl]phénylméthyl]-5-trifluoro-
 20 méthylbenzamide 1:1.
 En utilisant le mode opératoire décrit au point 3.4 ci-
 dessus, à partir de 1,04 g (4,37 mmoles) d'acide
 4-amino-3-chloro-5-trifluorométhylbenzoïque, de 0,46 g
 (3,97 mmoles) de chlorhydrate de 1-[3-(diméthylamino)-
 25 propyl]-3-éthylcarbodiimide, de 0,53 g (3,97 mmoles) de
 1-hydroxybenzotriazole et de 1,5 g (3,97 mmoles) de
 (1R)-[(2R)-méthylpipéridin-2-yl]phénylméthanamine, on
 obtient 1,12 g de produit sous forme de base.
 On en prépare le chlorhydrate en ajoutant 28,2 ml d'une
 30 solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol à
 une solution de 1,12 g de base en solution dans quelques ml
 de propan-2-ol. On évapore le solvant sous pression
 réduite, on collecte le solide obtenu et on le sèche sous
 pression réduite.
 35 On isole finalement 0,9 g de chlorhydrate sous forme d'un
 solide blanc. Point de fusion : 175-185°C.
 $[\alpha]_D^{25} = +18,4^\circ$ (c=0,091 ; CH₃OH) ee=97,8%.

Exemple 5 (Composé N°36).

Chlorhydrate de thréo-2-chloro-*N*-[(pipéridin-2-yl)-phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.

5.1. 2-chloro-*N*-[(pyridin-2-yl)phénylméthyl]-3-trifluoro-
5 méthylbenzamide.

Dans un ballon de 250 ml on place 1,61 g (7,16 mmoles)
d'acide 2-chloro-3-trifluorométhylbenzoïque, 1,4 g (7,28
mmoles) de chlorhydrate de 1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-
éthylcarbodiimide, 0,218 g (1,79 mmole) de 4-diméthylamino-
10 pyridine en solution dans 60 ml de dichlorométhane, on
agite le mélange pendant 15 min, on ajoute 1,1 g (5,97
mmoles) de phényl(pyridin-2-yl)méthanamine en solution dans
60 ml de dichlorométhane et on agite le mélange à
température ambiante pendant 24 h.

15 On l'hydrolyse en ajoutant de l'eau, on ajoute une solution
de soude aqueuse à 35%, on sépare la phase organique, on la
lave à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de
chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de magnésium,
on la filtre et on évapore le solvant sous pression
20 réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur
colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de
dichlorométhane et de méthanol et on isole finalement
1,34 g de produit sous forme d'huile jaune qui cristallise,
et qu'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

25

5.2. Chlorhydrate de thréo-2-chloro-*N*-[(pipéridin-2-yl)-
phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.

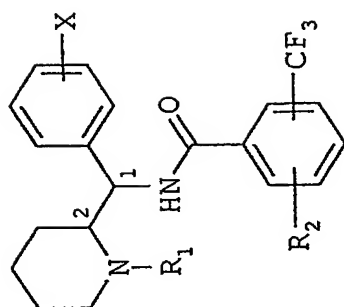
Dans une fiole de Parr on place une solution de 4,17 g (10
mmoles) de 2-chloro-*N*-[(pyridin-2-yl)phénylméthyl]-
30 3-trifluorométhylbenzamide dans 43 ml d'acide acétique
glacial, on ajoute 0,1 g de charbon palladié à 5% et on
effectue une hydrogénation sous 0,35 Mpa à 50°C pendant
3 h.

Après retour à la température ambiante on élimine le
35 catalyseur par filtration, on concentre le filtrat sous
pression réduite, on reprend le résidu avec de l'eau et de
l'acétate d'éthyle, on ajoute de la soude concentrée et on
extraie le mélange plusieurs fois avec de l'acétate
d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau puis avec une

- solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu par deux chromatographies successives sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 100/0 à 95/5 de dichlorométhane et de méthanol, pour séparer le produit de départ qui n'a pas réagi.
- On isole 0,8 g du diastéréoisomère thréo (moins polaire). On en prépare le chlorhydrate en le dissolvant dans quelques ml de propan-2-ol et en y ajoutant 20 ml d'une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol. On évapore partiellement le solvant sous pression réduite, on obtient un solide blanc par trituration, on le collecte par filtration et on le sèche sous pression réduite.
- On obtient finalement 0,6 g de chlorhydrate.
- Point de fusion : 219-221°C.

- Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques de quelques composés de l'invention.
- Dans la colonne "R₁", C₃H₅ désigne un groupe cyclopropyle. Dans la colonne "CF₃" est indiquée la position du groupe CF₃ dans la formule générale (I). Dans la colonne "R₂", C₆H₅ désigne un groupe phényle. Dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de base, "HCl" désigne un chlorhydrate et "tfa" désigne un trifluoroacétate.
- Le tableau 2 illustre les propriétés physiques, points de fusion et pouvoirs rotatoires, de quelques composés.

Tableau 1



N°	stéréochimie	R ₁	X	CF ₃	R ₂	Sel
1	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	H	6	2-F, 3-Cl	HCl
2	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	H	2	4-CF ₃	HCl
3	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	H	2	6-CF ₃	HCl
4	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	H	2	5-Cl	HCl
5	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	H	2	4-F	-
6	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	H	2	5-CF ₃	-
7	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	H	2	3-Cl	HCl
8	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	H	4	2,6-Cl ₂	HCl
9	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	H	4	2-Cl	HCl
10	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	H	4	3-Cl	HCl

N°	stéréochimie	R ₁	X	CF ₃	R ₂	Sel
11	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	H	3	4-F	HCl
12	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	H	3	H	HCl
13	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	H	5	2-Cl	HCl
14	(1S,2S)	CH ₃	H	5	2-Cl	HCl
15	(1R,2R)	CH ₃	H	5	2-Cl	HCl
16	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	H	3	5-CF ₃	HCl
17	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
18	(1S,2S)	CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
19	(1R,2R)	CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
20	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	H	3	4-Cl	HCl
21	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	H	5	2-F, 3-Cl	-
22	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	H	5	2-F	-
23	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	H	5	2-OCH ₃ , 4-C ₆ H ₅	HCl
24	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	H	5	3-Cl, 4-NH ₂	HCl
25	(1R,2R)	CH ₃	H	5	3-Cl, 4-NH ₂	HCl
26	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	2-CH ₃	3	2-Cl	HCl
27	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	H	3	2,6-Cl ₂	HCl
28	(1S,2S)	CH ₃	H	3	2,6-Cl ₂	HCl
29	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	4-F	3	2-Cl	HCl

N°	stéréochimie	R ₁	X	CF ₃	R ₂	Sel
30	(1S,2S)	CH ₃	4-F	3	2-Cl	HCl
31	(1S,2S)	CH ₃	4-Cl	3	2-Cl	HCl
32	(1S,2S)	CH ₃	4-C(CH ₃) ₃	3	2-Cl	tfa
33	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₂ CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
34	(1S,2S)	CH ₃	4-CH ₃	3	2-Cl	HCl
35	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	H	2	4-Cl	HCl
36	thréo (1R,2R;1S,2S)	H	H	3	2-Cl	HCl
37	(1S,2S)	H	H	3	2-Cl	HCl
38	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	3	2-Cl	HCl
39	(1S,2S)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	3	2-Cl	HCl
40	thréo (1R,2R;1S,2S)	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
41	(1S,2S)	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
42	(1S,2S)	CH ₂ CC ₃ H ₅	H	3	2-Cl	HCl
43	thréo (1R,2R;1S,2S)	CH ₃	H	3	2-CH ₃	HCl
44	(1S,2S)	CH(CH ₃) ₂	H	3	2-Cl	HCl
45	(1S,2S)	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
46	(1S,2S)	CH ₂ C≡CH	H	3	2-Cl	HCl
47	(1S,2S)	CH ₂ C ₆ H ₅	H	3	2-Cl	HCl
48	(1S,2S)	CH ₂ [3,4-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃]	H	3	2-Cl	-

Tableau 2

N°	F (°C)	$[\alpha]_D^{25}$
1	>270	-
2	152-154	-
3	>285	-
4	275-276	-
5	51-52	-
6	169	-
7	228-229	-
8	287-288	-
9	84-86	-
10	187-191	-
11	237,5-238,5	-
12	174-176	-
13	229-231	-
14	95-100	+67,7 (c=0,26 ; CH ₃ OH)
15	95-100	-66,5 (c=0,275 ; CH ₃ OH)
16	200-201,5	-
17	215-216	-
18	230-232	+70,3 (c=0,825 ; CH ₃ OH)
19	243-248	-74,26 (c=0,715 ; CH ₃ OH)
20	225-227	-
21	150-151	-
22	196-197	-
23	153-154	-
24	270-272	-
25	175-185	+18,4 (c=0,091 ; CH ₃ OH)
26	277-279	-
27	297-300	-
28	260-262	+50,53 (c=0,56 ; CH ₃ OH)
29	109-111	-

N°	F (°C)	$[\alpha]_D^{25}$
30	236-238	+50,23 (c=0,325 ; CH ₃ OH)
31	238-240	
32	95-97	
33	230-232	-
34	222-224	+70,9 (c=0,573 ; CH ₃ OH)
35	258-259	-
36	219-221	-
37	215	+68,6 (c=0,43 ; CH ₃ OH)
38	158-160	-
39	80-82	+67,3 (c=0,854 ; CH ₃ OH)
40	124-126	-
41	210-212	-
42	200-202	+71,7 (c=0,882 ; CH ₃ OH)
43	259-260	-
44	256-258	+18,1 (c=1 ; CH ₃ OH)
45	200-202	+79,7 (c=0,798 ; CH ₃ OH)
46	79-81	-
47	216-218	+66,4 (c=1 ; CH ₃ OH)
48	132	

Les composés de l'invention ont été soumis à une série d'essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

5 Etude du transport de la glycine dans les cellules SK-N-MC exprimant le transporteur humain glyt1 natif.

La capture de [14 C]glycine est étudiée dans les cellules SK-N-MC (cellules neuro-épithéliales humaines) exprimant le transporteur humain glyt1 natif par la mesure de la

10 radioactivité incorporée en présence ou en absence du composé à tester. Les cellules sont cultivées en monocouche pendant 48 h dans des plaques prétraitées à la fibronectine à 0,02%. Le jour de l'expérience, le milieu de culture est éliminé et les cellules sont lavées par un tampon

15 Krebs-HEPES (acide [4-(2-hydroxyéthyl)pipérazine-1-éthanesulfonique) à pH 7,4. Après 10 min de préincubation à 37°C en présence soit de tampon (lot témoin), soit de composé à tester à différentes concentrations ou de 10 mM de glycine (détermination de la capture non spécifique),

20 10 μ M de [14 C]glycine (activité spécifique 112 mCi/mmmole) sont ensuite ajoutés. L'incubation se poursuit pendant 10 min à 37°C, et la réaction est arrêtée par 2 lavages avec un tampon Krebs-HEPES à pH 7,4. La radioactivité incorporée par les cellules est alors estimée après ajout

25 de 100 μ l de scintillant liquide et agitation pendant 1 h. Le comptage est réalisé sur compteur Microbeta Tri-luxTM. L'efficacité du composé est déterminée par la CI₅₀, concentration du composé qui diminue de 50% la capture spécifique de glycine, définie par la différence de

30 radioactivité incorporée par le lot témoin et le lot qui a reçu la glycine à 10 mM.

Les composés de l'invention, dans ce test, ont une CI₅₀ de l'ordre de 0,0001 à 10 μ M.

35 Etude ex vivo de l'activité inhibitrice d'un composé sur la capture de la [14 C]glycine dans l'homogénat cortical de souris.

Des doses croissantes du composé à étudier sont administrées par voie orale (préparation par trituration de

la molécule à tester dans un mortier dans une solution de Tween/Methocel™ à 0,5% dans de l'eau distillée) ou intrapéritonéale (dissolution de la molécule à tester dans du sérum physiologique ou préparation par trituration dans un mortier dans une solution de Tween/methocel à 0,5% dans de l'eau, selon la solubilité de la molécule) sur des souris mâles OF1 Iffa Crédo de 20 à 25 g le jour de l'expérience. Le groupe témoin est traité par le véhicule. Les doses en mg/kg, la voie d'administration et le temps de traitement sont déterminés en fonction de la molécule à étudier. Après euthanasie par décapitation des animaux à un temps donné après l'administration, le cortex de chaque animal est rapidement prélevé sur glace, pesé et conservé à 4°C ou congelé à -80°C (dans les deux cas les échantillons sont conservés 1 jour maximum). Chaque échantillon est homogénéisé dans un tampon Krebs-HEPES à pH 7,4 à raison de 10 ml/g de tissu. 20 µl de chaque homogénat sont incubés pendant 10 min à température ambiante en présence de 10 mM de L-alanine et de tampon. La capture non spécifique est déterminée par addition de 10 mM de glycine au groupe témoin. La réaction est arrêtée par filtration sous vide et la radioactivité retenue est estimée par scintillation solide par comptage sur compteur Microbeta Tri-lux™. Un inhibiteur de la capture de la [¹⁴C]glycine diminuera la quantité de radioligand incorporée dans chaque homogénat. L'activité du composé est évaluée par sa DE₅₀, dose qui inhibe 50% de la capture de la [¹⁴C]glycine par rapport au groupe témoin. Les composés de l'invention les plus puissants, dans ce test, ont une DE₅₀ de 0,1 à 5 mg/kg par voie intrapéritonéale ou par voie orale.

Etude du transport de la glycine dans l'homogénat de moelle épinière de souris.

La capture de [¹⁴C]glycine par le transporteur glyt2 est étudiée dans l'homogénat de moelle épinière de souris par la mesure de radioactivité incorporée en présence ou en absence de composé à étudier. Après euthanasie des animaux (souris mâles OF1 Iffa Crédo

pesant 20 à 25 g le jour de l'expérience), la moelle épinière de chaque animal est rapidement prélevée, pesée et conservée sur glace. Les échantillons sont homogénéisés dans un tampon Krebs-HEPES (acide [4-(2-hydroxyéthyl)pipérazine-1-éthanesulfonique), pH 7,4, à raison de 25 ml/g de tissu.

50 µl d'homogénat sont pré-incubés pendant 10 min à 25°C en présence de tampon Krebs-HEPES, pH 7,4 et de composé à étudier à différentes concentrations, ou de 10 mM de glycine pour déterminer la capture non spécifique. La [¹⁴C]glycine (activité spécifique = 112mCi/mmol) est ensuite ajoutée pendant 10 min à 25°C à la concentration finale de 10 µM. La réaction est arrêtée par filtration sous vide et la radioactivité est estimée par scintillation solide par comptage sur un compteur Microbeta Tri-lux™.

L'efficacité du composé est déterminée par la concentration CI₅₀ capable de diminuer de 50% la capture spécifique de glycine, définie par la différence de radioactivité incorporée par le lot témoin et le lot qui a reçu la glycine 10 mM.

Les composés de l'invention dans ce test, ont une CI₅₀ de l'ordre de 0,0001 à 10 µM.

25 Etude ex vivo de l'activité inhibitrice d'un composé sur la capture de la [¹⁴C]glycine dans l'homogénat spinal de souris.

Des doses croissantes du composé à étudier sont administrées par voie orale (préparation par trituration du composé à tester dans un mortier, dans une solution de Tween/Methocel™ à 0,5% dans de l'eau distillée) ou intrapéritonéale (composé à tester dissous dans du sérum physiologique, ou trituré dans un mortier, dans une solution de Tween/Methocel™ à 0,5% dans de l'eau distillée) à des souris mâles OF1 Iffa Crédo de 20 à 25 g le jour de l'expérience. Le groupe témoin est traité par le véhicule.

Les doses en mg/kg, la voie d'administration, le temps de traitement ainsi que le temps d'euthanasie sont déterminés en fonction du composé à étudier.

Après euthanasie par décapitation des animaux à un temps

- donné après l'administration, les moelles sont prélevées rapidement, pesées et introduites dans des fioles à scintillation en verre, conservées dans de la glace pilée ou congelées à -80°C (dans les deux cas les échantillons sont conservés 1 jour maximum). Chaque échantillon est homogénéisé dans un tampon Krebs-HEPES à pH 7,4, à raison de 25 ml/g de tissu. 50 μl de chaque homogénat sont incubés pendant 10 min à température ambiante en présence de tampon.
- 10 La capture non spécifique est déterminée par addition de 10 mM de glycine au groupe témoin. La réaction est arrêtée par filtration sous vide et la radioactivité est estimée par scintillation solide par comptage sur un compteur Microbeta Tri-lux™.
- 15 Un inhibiteur de la capture de la [^{14}C]glycine diminuera la quantité de radioligand incorporée dans chaque homogénat. L'activité du composé est évaluée par sa DE_{50} , dose efficace qui inhibe 50% de la capture de la [^{14}C]glycine par rapport au groupe témoin.
- 20 Les meilleurs composés de l'invention ont, dans ce test, une DE_{50} de 1 à 20 mg/kg, par voie intrapéritonéale ou par voie orale.

Les résultats des essais effectués sur les composés de l'invention de configuration (1S,2S) et leurs racémates thréo de configuration (1R,2R ; 1S,2S) dans la formule générale (I) desquels R_2 représente un ou plusieurs atomes d'halogènes ou groupes trifluorométhyle montrent qu'ils sont des inhibiteurs du transporteur de la glycine glyt1

30 présents dans le cerveau, et cela *in vitro* et *ex vivo*.

Ces résultats suggèrent que les composés de l'invention peuvent être utilisés pour le traitement des troubles comportementaux associés à la démence, des psychoses, en particulier de la schizophrénie (forme déficitaire et forme

35 productive) et des symptômes extrapyramidaux aigus ou chroniques induits par les neuroleptiques, pour le traitement des diverses formes d'anxiété, des attaques de panique, des phobies, des troubles obsessionnels

compulsifs, pour le traitement des différentes formes de
dépression, y compris la dépression psychotique, pour le
traitement des troubles dus à l'abus ou au sevrage
d'alcool, des troubles du comportement sexuel, des troubles
5 de la prise de nourriture, et pour le traitement de la
migraine.

Les résultats des essais effectués sur les composés de
l'invention de configuration (1R,2R) et leurs racémates de
10 configuration (1R,2R;1S,2S) dans la formule générale (I)
desquels R_2 représente à la fois un atome d'halogène et un
groupe amino NR_3R_4 montrent qu'ils sont des inhibiteurs du
transporteur des la glycine glyt2, présent majoritairement
dans la moelle épinière, et cela *in vitro* et *ex vivo*.

15 Ces résultats suggèrent que les composés de l'invention
peuvent être utilisés pour le traitement des contractures
musculaires douloureuses en rhumatologie et en pathologie
rachidienne aiguë, pour le traitement des contractures
20 spastiques d'origine médullaire ou cérébrale, pour le
traitement symptomatique des douleurs aiguës et subaiguës
d'intensité légère à modérée, pour le traitement des
douleurs intenses et/ou chroniques, des douleurs neurogènes
et algies rebelles, pour le traitement de la maladie de
25 Parkinson et des symptômes parkinsoniens d'origine
neurodégénérative ou induits par des neuroleptiques, pour
le traitement des épilepsies généralisées primaires et
secondaires, partielles à symptomatologie simple ou
complexe, des formes mixtes et autres syndromes
30 épileptiques en complément d'un autre traitement
antiépileptique, ou en monothérapie, pour le traitement des
apnées du sommeil, et pour la neuroprotection.

C'est pourquoi la présente invention a également pour objet
35 des compositions pharmaceutiques contenant une dose
efficace d'au moins un composé selon l'invention, à l'état
de base ou de sel ou de solvat pharmaceutiquement
acceptable, et en mélange, le cas échéant, avec des
excipients convenables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

5 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent ainsi être destinées à l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale, intraoculaire.

10 Les formes unitaires d'administration peuvent être, par exemple, des comprimés, des gélules, des granules, des poudres, des solutions ou suspensions orales ou injectables, des timbres transdermiques ("patch"), des suppositoires. Pour l'administration topique on peut
15 envisager des pommades, lotions et collyres.

Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

20 Pour préparer des comprimés on ajoute au principe actif, micronisé ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants, comme par exemple le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon, et des adjuvants de formulation comme des liants, (polyvinylpyrrolidone,
25 hydroxypropylméthylcellulose, etc), des agents d'écoulement comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribehénate de glycerol, le stéaryl fumarate de sodium. Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium peuvent
30 aussi être ajoutés.

Les techniques de réalisation peuvent être la compression directe, la granulation sèche, la granulation humide ou la fusion à chaud.

Les comprimés peuvent être nus, dragéifiés, par exemple par
35 du saccharose, ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriées. Il peuvent être conçus pour permettre une libération rapide, retardée ou prolongée du principe actif grâce à des matrices polymères ou à des polymères spécifiques utilisés dans l'enrobage.

Pour préparer des gélules on mélange le principe actif avec des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange, granulation sèche ou humide, ou fusion à chaud), liquides ou semi-solides.

- 5 Les gélules peuvent être dures ou molles, pelliculées ou non, de manière à avoir une activité rapide, prolongée ou retardée (par exemple pour une forme entérique).

- 10 Une composition sous forme de sirop ou d'élixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir le principe actif conjointement à un édulcorant, de préférence acalorique, du méthylparaben ou du propylparaben comme antiseptique, un agent de sapidité et un colorant.

- 15 Les poudres et granules dispersibles dans de l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents dispersants comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants et des agents correcteurs de goût.

20

Pour l'administration rectale, on recourt à des suppositoires préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

25

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles injectables contenant des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement

- 30 compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

- 35 Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs, ou bien avec une matrice polymère ou avec une cyclodextrine (timbres transdermiques, formes à libération prolongée).

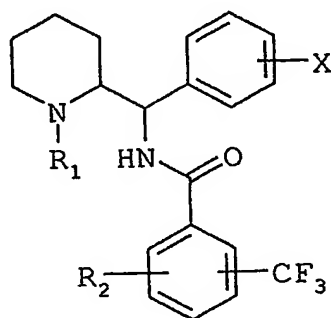
Les compositions topiques selon l'invention comprennent un

- milieu compatible avec la peau. Elles peuvent se présenter notamment sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydròalcooliques, de gels, d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-eau ayant l'aspect d'une crème ou d'un gel, de
- 5 microémulsions, d'aérosols, ou encore sous forme de dispersions vésiculaires contenant des lipides ioniques et/ou non ioniques. Ces formes galéniques sont préparées selon les méthodes usuelles des domaines considérés.
- 10 Enfin, les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent contenir, à côté d'un composé de formule générale (I), d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Revendications

1. Composé, sous forme d'isomère optique pur (1R,2R) ou (1S,2S) ou sous forme de diastéréoisomère thréo, répondant
5 à la formule générale (I)

10



(I)

15 dans laquelle

- R_1 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_7) alkyle linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, soit un groupe (C_4-C_7) cycloalkyle, soit un groupe (C_3-C_7) cycloalkyl-
20 (C_1-C_3) alkyle, soit un groupe phényl (C_1-C_3) alkyle éventuellement substitué par un ou deux groupes méthoxy, soit un groupe (C_2-C_4) alcényle, soit un groupe (C_2-C_4) alcynyle,
 R_2 représente soit un atome d'hydrogène, soit un ou
25 plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes trifluorométhyle, (C_1-C_4) alkyles, (C_1-C_4) alcoxy, amino de formule générale NR_3R_4 dans laquelle R_3 et R_4 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle, ou
30 forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle pyrrolidine, pipéridine ou morpholine, soit un groupe phényle éventuellement substitué par un atome ou un groupe tels que définis pour le symbole X ci-dessus, à l'état de base libre ou de sel d'addition à un acide.
35

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de configuration (1S,2S) et en ce que R_2 représente un ou plusieurs atomes d'halogènes ou groupes trifluorométhyle.

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de configuration (1R,2R) et en ce que R_2 représente un atome d'halogène et un groupe amino de formule générale NR_3R_4 tel que défini dans la revendication 1.
- 5 1.
4. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon l'une des revendications 1 à 3.
- 10 5. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une des revendications 1 à 3, associé à un excipient.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

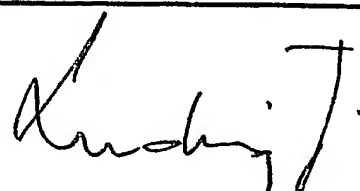
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° J.. / 3..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260890

Vos références pour ce dossier (facultatif)		SSL0064/JL	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0204916	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Dérivés de N-[phényl(pipéridin-2-yl)méthyl]benzamide, leur préparation et leur application en thérapeutique			
LE(S) DEMANDEUR(S) : SANOFI-SYNTHELABO 174, avenue de France 75013 Paris			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		DARGAZANLI	
Prénoms		Gihad	
Adresse	Rue	47, bd de la Vanne	
	Code postal et ville	94230	Cachan
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		ESTENNE-BOUHTOU	
Prénoms		Geneviève	
Adresse	Rue	18, rue des Jardins	
	Code postal et ville	94550	Chevilly Larue
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		MAGAT	
Prénoms		Pascale	
Adresse	Rue	34, avenue Mazarin	
	Code postal et ville	91380	Chilly-Mazarin
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) LUDWIG Jacques PG 11542		10.01.2003 	

DÉPARTEMENT DES BREVETS

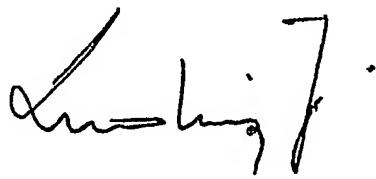
26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 3..
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		SSL0064/JL	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0204916	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Dérivés de N-[phényl(pipéridin-2-yl)méthyl]benzamide, leur préparation et leur application en thérapeutique			
LE(S) DEMANDEUR(S) : SANOFI-SYNTHELABO 174, avenue de France 75013 Paris			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		MARABOUT	
Prénoms		Benoît	
Adresse	Rue	45bis, rue de Versailles	
	Code postal et ville	91300	Massy
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		MEDAISKO	
Prénoms		Florence	
Adresse	Rue	28, avenue Ronsard	
	Code postal et ville	94100	Saint-Maur
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		ROGER	
Prénoms		Pierre	
Adresse	Rue	6, rue Paul Valéry	
	Code postal et ville	78180	Montigny le Bretonneux
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) LUDWIG Jacques PG 11542		10.01.2003 	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

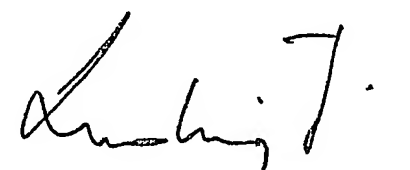
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3. / 3.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 VI / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		SSL0064/JL	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0204916	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Dérivés de N-[phényl(pipéridin-2-yl)méthyl]benzamide, leur préparation et leur application en thérapeutique			
LE(S) DEMANDEUR(S) : SANOFI-SYNTHELABO 174, avenue de France 75013 Paris			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		SEVRIN	
Prénoms		Mireille	
Adresse	Rue	3, rue Francis de Pressensé	
	Code postal et ville	75014	Paris
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		VERONIQUE	
Prénoms		Corinne	
Adresse	Rue	5, rue du Capricorne	
	Code postal et ville	92160	Antony
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) LUDWIG Jacques PG 11542		10.01.2003 	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.